UNIVERSITE D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1942 — N° 9

Vaccination antituberculeuse à l'aide du B. C. G.

à la maternité d'Alger

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 3 Juin 1942

PAR

HEBERT, née BALZARETTI Madeleine

née le 20 Juin 1913 à Souk-Ahras (Constantine)

MEMBRES DU JURY :

MM. LAFFONT Professeur de Clinique obstétricale et puériculture du 1er âge..... — Président

AUBRY, Professeur de Clinique médicale.....
THIODET, Agrégé (Médecine) .....
LAIGRET, Chargé du Service de la chaire de bactériologie ..... — Juges

ALGER. — IMP IMBERT

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1942 — N° 9

Vaccination antituberculeuse à l'aide du B. C. G.

à la maternité d'Alger

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 3 Juin 1942

PAR

HEBERT, née BALZARETTI Madeleine

née le 20 Juin 1913 à Souk-Ahras (Constantine)

MEMBRES DU JURY :

MM. LAFFONT Professeur de Clinique obstétricale et puériculture du 1er âge..... — Président

AUBRY, Professeur de Clinique médicale.....
THIODET, Agrégé (Médecine) .....
LAIGRET, Chargé du Service de la chaire de bactériologie ..... — Juges

ALGER. — IMP IMBERT

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen	MM. LEBON (O. ✻, ⚕, I. ☤).
Doyen honoraire	LEBLANC (✻, ⚕, I. ☤).
Assesseur	CABANES (O. ✻, ⚕, I. ☤).

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY (O. ✻, ⚕, I .☤).
Histologie et Embryologie	BENOIT (A. ☤).
Clinique gynécologique	CABANES (✻, ⚕, I. ☤).
Clinique chirurgicale	COSTANTINI (O. ✻, ⚕, I. ☤).
Clinique biologique et médicale	ETTORI (A. ☤).
Botanique et matière médicale	FOURMENT (I. ☤, ⚙, O. ⚕)
Hygiène, hydrologie et climatologie	GIBERTON (✻, A. ☤).
Clinique obstétricale et puériculture du premier âge	LAFFONT (O. ✻, ⚕, I. ☤).
Clinique thérapeutique médicale	LEBON (O. ✻, ⚕, I. ☤).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOMBARD (✻, ⚕, I. ☤).
Anatomie pathologique	MONTPELLIER (I. ☤).
Pharmacie	MUSSO (✻, I. ☤).
Clinique psychiatrique	POROT (I. ☤).
Physique médicale	PORTES (✻, ⚕, I. ☤).
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées	RAYNAUD (✻, ⚕, I. ☤).
Anatomie	RIBET (de) (✻, ⚕, I. ☤).
Clnique médicale et Hygiène infantile	SARROUY (✻, ⚕).
Parasitologie et zoologie médicale	SENEVET (⚕, I. ☤).
Clinique ophtalmologique	TOULANT (✻, ⚕, I. ☤).
Physiologie	N...
Médecine légale	N...
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	N...
Bactériologie	N...

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD (✻, ⚕, I. ☤).
COURRIER (✻, ⚕, I. ☤).
GILLOT (I. ☤).
MM. LEBLANC (O. ✻, ⚕, A. ☤).
PINOY (✻, I. ☤).
WEBER (✻, ⚕, I. ☤).

PROFESSEUR SANS CHAIRE

M. HOUEL (✻, ⚕, I. ☤), agrégé pérennisé (Obstétrique).
M. FERRARI (✻, I ☤).

AGRÉGÉ PÉRENNISÉ

M. ROQUES (I. ☤), histoire naturelle (pharmaceutique)

AGRÉGÉS

Obstétrique	MM. JAHIER.
Médecine	LACROIX (A. ☤).
	THIODET (⚕).
	N...
Histologie	KEHL (A. ☤).
Chirurgie	SABADINI (A. ☤).
	GOINARD.
	CURTILLET.
Anatomie pathologique	N...
Anatomie	N...
Chimie médicale	N...
Physiologie	N...
Pharmacie	MONNET.

AGRÉGÉS LIBRES

Physiologie	MM. BATTEZ.
Chirurgie	DUBOUCHER (I. ☤).

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Je dédie cette thèse :

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE DOCTEUR LAFFONT

Professeur de Clinique Obstétricale

A MES JUGES :

MONSIEUR LE DOCTEUR AUBRY

Professeur de Clinique Médicale

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ THIODET

MONSIEUR LE DOCTEUR LAIGRET

Introduction

Dès qu'il fut établi que la Tuberculose est due à un bacille susceptible d'être isolé et cultivé, on a recherché le moyen de conférer aux animaux et surtout à l'homme une immunité durable vis-à-vis de cette affection. Les essais de vaccination avec la tuberculine, avec des extraits bacillaires, avec les bacilles tuberculeux tués par agents physiques ou chimiques ne donnèrent aucun résultat.

Mais on découvrit l'influence protectrice que peut exercer une infection tuberculeuse légère vis-à-vis d'une inoculation ultérieure.

En faisant ingérer à de jeunes bovidés, en un repas unique, une petite quantité de B.K. virulents, on détermine une tuberculose bénigne avec cuti-réaction positive et les animaux, une fois guéris, résistent aux réinfections ; ils se comportent comme des vaccinés. Tandis qu'au contraire des ingestions successives et répétées à de courts intervalles conduisent à une tuberculose mortelle.

Il était donc naturel que l'on cherchât à obtenir une telle immunisation chez l'homme, mais en se servant de bacilles atténués pour éviter tout risque de tuberculose grave.

Restait à trouver le moyen de réaliser une telle vaccination.

Nous n'insisterons pas sur les premières tentatives faites dans ce sens, en particulier celles de Cavagnis

(1886), *qui inoculait des doses progressivement croissantes de crachats tuberculeux additionnés d'eau phéniquée ; de même celles des auteurs qui utilisaient des cultures vieillies dans des milieux artificiels. Des résultats plus satisfaisants furent obtenus chez les bovidés par Von Behring, Römer et Ruppel, par injection intra-veineuse de bacilles humains. Ils conféraient aux bovidés une résistance appréciable à l'infection tuberculeuse expérimentale, mais cette résistance ne dépassait pas quelques mois et les animaux ainsi vaccinés éliminaient pendant longtemps des bacilles tuberculeux humains, notamment par le lait, ce qui rendait dangereux une telle méthode.*

Les travaux de Behring ont cependant eu le mérite d'ouvrir une nouvelle voie à la prophylaxie de la tuberculose. De tous les essais qu'ils ont suscités, nous ne ferons que citer ceux de Vallée qui utilise un bacille d'origine équine ; de Shiga et de Arrima qui emploient un bacille humain, atténué pour le premier par culture sur milieu glycériné aniliné, pour le second par culture sur milieu saponiné.

En pratique, c'est le B.C.G. de Calmette et Guérin qui a fait l'objet des plus larges applications.

Depuis 20 ans qu'on l'expérimente, les travaux sur le B.C.G. ont été fort nombreux ; mais l'accord est loin d'être unanime sur la valeur de ce procédé de vaccination dont notre Maître, le Professeur A. Laffont, souligne justement qu'il en est encore à la période d'expérimentation.

Ceci explique que, sur le conseil de notre Maître, nous ayons jugé opportun de consacrer à la vaccination par le B.C.G. notre thèse inaugurale et d'apporter à l'édifice notre contribution, si modeste qu'elle puisse être.

Les observations faites à la Clinique Obstétricale de la Faculté d'Alger (Maternité de l'Hôpital de Mustapha), depuis 1927, *serviront de base à notre travail.*

CHAPITRE I

Notions préliminaires sur le B. C. G.

La souche du bacille Calmette-Guérin est un bacille d'origine bovine, virulent pour l'homme et les bovins ; ce bacille, ces auteurs l'ont atténué, après 13 ans d'effort, par deux cent trente réensemencements sur pomme de terre bouillie imprégnée de bile de bœuf glycériné à 5 %. Ils ont ainsi obtenu un bacille avirulent pour les bovidés comme pour l'homme, c'est-à-dire dont l'inoculation provoque encore la formation de tubercules, mais non réinoculables. Le B.C.G. est également inoffensif pour tous les mammifères domestiques, et les oiseaux de basse-cour.

Le B.C.G. doit être préparé dans un laboratoire rigoureusement isolé, ne contenant aucune souche de bacilles tuberculeux virulents, car le matériel ne doit être souillé par aucun contact avec des bacilles tuberculeux virulents ; les animaux d'expérience et le personnel ne doivent présenter aucune lésion tuberculeuse ni avoir aucun contact avec des tuberculeux. Nous devons insister sur ce fait que seuls ces laboratoires spécialisés, à l'abri de toute possibilité de contamination, peuvent fournir un vaccin offrant toutes garanties.

Les souches de B.C.G. sont entretenues par réensemencement tous les quinze jours sur pomme de terre

et bouillon glycériné ordinaire, tous les deux mois sur pomme de terre biliée. Les tubes de pomme de terre doivent être inclinés à 15° et maintenus dans l'étuve à 38°-38°5.

Les émulsions vaccinales sont préparées uniquement à partir des cultures sur pomme de terre et bouillon glycériné ; on ensemence dans des ballons, contenant 150 cc de liquide de Sauton, stérilisés à 120° ; on recueille le voile de ces ballons qui, après malaxage et préparation, donne environ cinq grammes de corps bacillaires que l'on dilue dans du Sauton au quart (c'est-à-dire un quart de liquide de Sauton (1) et trois quarts d'eau distillée).

On obtient ainsi une émulsion vaccinale dont chaque centimètre cube contient 5 milligrammes de B.C.G. et chaque milligramme, 40 millions de germes.

Cette émulsion est répartie dans des ampoules scellées de 2 cc qui sont utilisées pour la vaccination par voie buccale ; pour la vaccination par voie hypodermique, on dilue 1 cc du contenu de ces ampoules dans 500 cc de liquide stérile (Sauton et eau distillée), on obtient ainsi une émulsion contenant 0 mg 01 de B.C.G. par cc de liquide.

Les émulsions vaccinales doivent être bien homogènes, conservées en glacière et employées dans les quinze jours qui suivent leur préparation. Car les bacilles administrés doivent être vivants.

Il importe évidemment de s'assurer avant usage de la pureté de l'émulsion vaccinale : par un examen bactériologique d'une culture faite sur bouillon gé-

---

(1) Liquide de Sauton : Asparagine : 4 gr. L. — Glycérine pure : 60 gr. L. — Acide citrique : 2 gr. L. — Phosphate bipotassique : 0 gr. 5 L. — Sulfate de magnésium : 0 gr. 5 par L. — Citrate de fer ammoniacal : 0 gr. 5 L. — Eau distillée : 940 gr. par litre.

losé. En outre, l'avirulence des cultures est constamment contrôlées par injections à trois cobayes : si l'un de ces animaux meurt, on en fait l'autopsie pour rechercher l'existence de lésions de type tuberculeux; on vérifie qu'il s'agit bien là d'atteintes viscérales dues au bacille atténué, et non à un bacille redevenu virulent, en réinoculant au départ de ces lésions un autre cobaye : ce dernier ne doit présenter aucun trouble, car les lésions dues au B.C.G. ne sont pas réinoculables.

Le bacille de Calmette-Guérin présente peu de différences avec le bacille bovin virulent dont il dérive, dans sa teneur en graisses, cires et lipides. Il est acido-résistant ; il se colore de la même façon que les autres bacilles tuberculeux, mais, coloré par la méthode de Ziehl, il se montre plus grêle, plus long et plus granuleux que le bacille bovin cultivé sur même milieu. Avec la méthode d'imprégnation par les sels d'argent (technique de Levaditi, modifiée par Fontana-Tribondeau), les bacilles humain et bovin virulents apparaissent sous forme d'une masse jaune entourée d'une mince membrane noire et une solution de formol à 15 % décolore la partie jaune, puis la membrane noire, mais très lentement. Avec le B.C.G., au contraire, on observe des filaments allongés, colorés en jaune, dépourvus pour la plupart de membrane, et décolorés complètement par la solution de formol.

L'étude comparative des toxines des différents bacilles tuberculeux et du B.C.G. montre que la tuberculine de ce dernier est aussi toxique que celle de la souche humaine « Jacob » et moitié moins toxique que celle de la souche bovine « Vallée ».

C'est par l'expérimentation sur les animaux (bovins, cobayes, singes) que Calmette et Guérin démon-

trent que non seulement le B.C.G. est inoffensif et incapable de provoquer la tuberculose lors de son ingestion, mais qu'il rend les animaux vaccinés plus résistants vis-à-vis d'une inoculation ultérieure, même massive.

L'inoculation expérimentale de 15 milligrammes de culture, soit 600 millions de germes, provoque chez l'animal, dès la 24e heure, l'apparition de lésions pulmonaires intéressant la trame et les alvéoles. Au 9e ou 10e jour, les poumons sont criblés de follicules épithélioïdes avec couronne lymphoïde, où l'on peut mettre le B.C.G. en évidence. Du 15e au 20e jour, on trouve des amas lymphoïdes péribronchiques. Les autres organes, sauf le rein, sont le siège d'altérations semblables. Mais, au 40e jour, la régression de ces lésions commence et elle sera totale vers le 200e jour. Ainsi, lésions passagères sans aucune tendance ni à la caséification, ni à la sclérose, avec restitutio-ad-intégrum en 6 à 7 mois.

En outre, Beerens, malgré plusieurs passages du B.C.G. sur le cobaye, n'observe aucun retour à la virulence du bacille-vaccin : et pourtant l'on sait combien le cobaye est sensible à la tuberculose.

D'autre part, si l'on fait cohabiter des bovins vaccinés et des bovins non vaccinés avec des bovins tuberculeux, on constate que les vaccinés résistent beaucoup mieux que le témoin à la tuberculisation. Toutefois cette résistance ne persiste que dix-huit mois après une seule ingestion de B.C.G.

Calmette et Guérin recourent aussi aux voies intraveineuse et sous-cutanée.

Les animaux vaccinés par la voie hypodermique réagissent plus longtemps à la tuberculine que les vaccinés par voie endo-veineuse.

Devant le succès de ces expériences, le B.C.G. est employé dans la prophylaxie de la tuberculose bovine. Les résultats sont favorables, mais il faut que la vaccination soit appliquée à des sujets indemnes de toute affection tuberculeuse, sinon il se produit un véritable phénomène de Koch. Il faut donc vacciner les animaux dans les premiers jours de la vie.

Les expériences faites sur les rongeurs de laboratoire se montrent aussi concluantes. Calmette et Guérin font ingérer du B.C.G. à de jeunes lapins, puis tentent des infections massives par la même voie. Les animaux présentent une résistance marquée à des infections successives.

Pour terminer cette étude expérimentale du B.C.G., rappelons que Nègre chez le cobaye constate qu'il vaut mieux, pour donner à la vaccination sa pleine efficacité, multiplier les prises qu'augmenter les doses et Beerens constate que les réinoculations à faibles doses déterminent, dans le système lymphatique, une multiplication intense, facteur d'une prémunition plus solide.

Enfin, la pénétration du B.C.G. dans l'organisme par la voie buccale est tout aussi réelle que par l'inoculation parentérale. Chez le singe : 3 à 5 heures après ingestion du Bacille vaccin, Calmette et Guérin obtiennent 100 % de cultures positives après ensemencement du sang.

Ce sont tous ces résultats expérimentaux favorables qui amenèrent les auteurs à envisager l'application de ce mode de vaccination à l'homme et surtout au nouveau-né indemne de toute atteinte tuberculeuse.

CHAPITRE II

Etude des différents modes de vaccination par le B. C. G.

En juillet 1921, pour la première fois, on administre le B.C.G. à un nouveau-né qui reçoit par la bouche, les troisième, cinquième et septième jours de sa vie, 0,002 mgrs de vaccin, soit une dose totale de 0,006 mgs, correspondant à 240 millions de B.C.G.

De 1921 à 1924, 67 enfants nés de mères tuberculeuses sont vaccinés, mais on leur donne 0,01 cgr par dose, soit au total 1 milliard 200 millions de bacilles. Un seul de ces enfants meurt de tuberculose. La croissance des autres enfants vaccinés, continuant à vivre en milieu bacillaire, s'avère normale. A la suite de ces résultats, la vaccination est appliquée sur une plus grande échelle et différents modes d'administration sont préconisés.

On essaie de vacciner par voie sous-cutanée aussi bien le nourrisson que l'enfant et même l'adulte, quand on étendit la vaccination à tous les âges.

Puis certains auteurs préconisent la voie dermique. Et actuellement on expérimente la vaccination par scarifications.

Ainsi quatre modes de vaccination sont possibles : par voie buccale, par voie sous-cutanée, par voie in-

tra-dermique et par scarifications. Il convient de les étudier successivement.

1° *Vaccination par voie buccale.*

Première méthode utilisée, la vaccination par voie orale a d'abord été réservée aux nouveau-nés. En effet, Calmette avait constaté que c'est seulement à travers la muquese intestinale du tout jeune enfant que le B.C.G. pénètre rapidement dans l'organisme.

En outre, le danger de tuberculisation est maximum au cours des premières années de la vie. Ces deux raisons expliquent que l'on ait cherché à prémunir l'enfant très jeune, avant toute possibilité de primo-infection.

Pratiquement les enfants sont vaccinés dans les dix premiers jours qui suivent leur naissance : on administre, une demi-heure avant la première têtée du matin, une dose de 0,01 cgr de vaccin, les cinquième, septième et neuvième jours. Les indications de cette vaccination englobent tous les nourrissons : tant les enfants en milieu sain qu'il faut protéger contre une infection accidentelle possible que les enfants vivant en milieu tuberculeux qu'il faut défendre contre une infection certaine. Même les enfants nés avant terme peuvent recevoir le B.C.G. après avoir atteint un poids normal.

Par la suite, ce mode de vaccination a été étendu aux grands enfants, aux adolescents, aux adultes : les enfants de 6 mois à 2 ans reçoivent les mêmes doses que le nourrisson, mais après deux cuti ou intra-dermo-réactions négatives à 7 jours d'intervalle, car évidemment ils doivent être indemnes de toute atteinte tuberculeuse. Au-dessus de 2 ans, Calmette prescrivait 0,05 cgrs de B.C.G., mais l'Institut Pas-

teur recommande la même triple dose à l'âge adulte qu'à tout autre âge. La voie buccale ne donne en général aucun incident, ni diarrhée, ni vomissement, quelquefois un léger arrêt dans la progression pondérale. On n'a jamais observé d'accidents graves pouvant être rapportés avec certitude au B.C.G.

Malheureusement, cette méthode si simple et si facile à faire accepter ne donne pas toujours de bons résultats si du moins l'on en juge par les cuti et intradermo-réactions, seuls tests d'allergie dont nous disposions à ce jour.

L'apparition de l'allergie cutanée, chez les enfants et les adultes vaccinés par voie buccale, est généralement assez tardive. Suivant les auteurs 20 à 50 % seulement des sujets deviendraient allergiques de deux à cinq mois après la vaccination. Cette proportion est encore estimée trop élevée par Wallgren, en Suède, et en France, par Weill-Halle qui, après avoir longtemps conseillé la vaccination per os, a proclamé à la Société de Pédiatrie que « la vaccination buccale est une méthode anti-scientifique qui conduit le plus souvent à un échec ». Quoi qu'il en soit, le fait est qu'une grande partie des vaccinés ne sont prémunis qu'au bout de plusieurs semaines et restent exposés, par conséquent, aux risques de tuberculisation.

Aussi Blechmann a-t-il recherché une méthode de vaccination buccale plus efficace :

S'appuyant sur les expériences de L. Nègre, il donne des doses réfractées : six gouttes de la solution de B.C.G. de l'Institut Pasteur deux fois par semaine pendant dix semaines consécutives. Les nourrissons reçoivent ainsi la même dose de B.C.G. qu'avec la triple dose classique. 84 % ont des réactions d'allergie

positives dans les trois mois qui suivent sa mise en œuvre sans que jamais aucun des enfants soumis à cette vaccination ait présenté de troubles digestifs, d'arrêt pondéral, de troubles de l'état général. Cette méthode serait donc supérieure à la première, mais elle est d'application difficile, car il faut pouvoir suivre les enfants pendant dix semaines ce qui n'est guère réalisable même en milieu hospitalier.

Au total, la voie buccale semble donc ne devoir être retenue que chez le nouveau-né qui seul possède une muqueuse intestinale aisément franchissable par le B.C.G.

Mais elle est très critiquée et de nombreux auteurs lui préfèrent la voie sous-cutanée.

2° *Vaccination par voie sous-cutanée.*

Par voie sous-cutanée, le vaccin est sûrement introduit dans l'organisme, il est plus exactement dosable et, par suite, la méthode a plus de chances d'être efficace. Elle est employée pour les enfants, les adolescents ou les adultes considérés comme anergiques, c'est-à-dire ceux chez lesquels deux intra-dermo-réactions s'avèrent négatives à 7 jours d'intervalle. On peut vacciner les nourrissons de cette façon et Weill-Halle l'emploie même pour les nouveau-nés.

La technique actuellement recommandée par l'Institut Pasteur est celle de Weill-Hallé, qui injecte deux ampoules de B.C.G.-S C, de l'Institut Pasteur. Chaque ampoule contenant environ 2 centimètres cubes de liquide tenant en suspension 1/100 mgr de B.C.G. par centimètre cube, soit au total pour la vaccination 1/25 de mgr de B.C.G. « L'injection est faite en deux fois successivement, dans le tissu cellulaire sous-cutané, au-devant du bord axillaire du grand dorsal,

du côté droit et du côté gauche du thorax » (Institut Pasteur).

Cette méthode a l'inconvénient de provoquer assez souvent, 10 % des cas environ, des abcès froids au niveau de la piqûre ou plus rarement au niveau des ganglions, mais ces abcès sont bénins dans la majorité des cas et l'allergie apparaît assez rapidement chez presque tous les sujets. Dans 90 à 95 % des cas, les cuti et intra-dermo-réactions sont positives de trois à six semaines après la vaccination.

Pour améliorer la vaccination sous-cutanée, Chaussinand préconise l'injection de deux demi-doses simultanément en deux endroits différents. Il supprime ainsi à peu près totalement les abcès froids et l'allergie apparaît d'une façon aussi précoce et régulière qu'après la vaccination hypodermique — technique Weill-Halle.

3° *Vaccination par voie intra-dermique.*

Wallgreen préfère aux injections sous-cutanées les injections intra-dermiques. Il obtient une réaction locale bénigne et une allergie fréquente et précoce.

4° *Vaccination par scarifications.*

La voie parentérale (sous-cutanée ou intra-dermique) paraît donc plus sûre que la voie orale, mais elle est beaucoup plus délicate à employer et jusqu'à ces dernières années on la réservait généralement aux cas où les risques de contagion étaient réels et où il importait que l'allergie apparût rapidement.

Les voies sous-cutanée et intra-dermique laissant encore place à l'échec, on a cherché un autre moyen d'introduire le B.C.G. par voie parentérale, et c'est Rosenthal qui a pensé à la voie cutanée.

S.R. Rosenthal dépose, de part et d'autre de la colonne vertébrale d'un cobaye, sur la peau rasée, une goutte d'émulsion de B.C.G. pour vaccination orale. Il introduit la pointe d'une aiguille dans la goutte, et, en appuyant modérément, il fait dans chacune d'elles trente piqûres n'intéressant que les couches superficielles de la peau, soit au total soixante piqûres.

Nègre et Bretey ont ensuite remplacé la méthode des piqûres multiples par celle des scarifications. Sur la peau épilée de la région lombo-sacrée d'un cobaye, ils mettent une goutte de B.C.G. (émulsion 5 mgrs de bacilles par centimètre cube). A l'aide d'un vaccinostyle ils effectuent 5 ou 6 scarifications sur la peau sous-jacente à cette goutte, en évitant de faire saigner. Les résultats de ces deux méthodes furent identiques et satisfaisants. L'absence d'inconvénients, l'apparition précoce et prolongée de l'allergie engagèrent les auteurs à appliquer cette méthode à l'homme.

S.R. Rosenthal met une goutte de B.C.G. (suspension pour voie orale) sur le bras et fait 35 piqûres à travers cette goutte.

Weill-Hallé met 3 gouttes de B.C.G. sur le bras à 2 ou 3 centimètres de distance. A travers ces gouttes, il fait des scarifications en croix. Après une minute, il applique une compresse de gaz imprégnée de B.C.G. et maintient le pansement pendant quelques heures. Actuellement l'Institut Pasteur emploie la méthode des scarifications en croix faites légèrement, de façon à ce qu'elles ne se révèlent que par des tracés rosés à travers trois gouttes de B.C.G.-S.P. (scarification-peau) ; il faut éviter de faire saigner. Il faut attendre cinq minutes sans essuyer, afin que l'absorption

soit assurée. Il ne reste, comme signe de cette minime intervention, qu'une très légère induration sur le tracé des scarifications, induration perceptible sous la pulpe du doigt et qui persiste trois ou quatre semaines.

Cette méthode est d'application aussi facile que la vaccination par voie buccale ; elle ne présente plus les inconvénients de la vaccination par voie sous-cutanée, elle ne s'accompagne d'aucun incident, d'aucune complication. Cependant, M. J. Larribère (d'Oran) nous a écrit avoir observé quelquefois un petit abcès local, de la dimension d'une pustule vaccinale ; mais, la guérison en est très rapide et n'enlève rien à la supériorité de cette méthode sur les voies buccale et sous-cutanée. Les résultats donnés par les différents auteurs qui l'ont expérimentée sont en effet très encourageants. L. Nègre rapporte de Chicago une expérience faite sur 125 enfants vaccinés par scarifications. Un mois après, 88 % des intra-dermo-réactions sont positives et, 3 mois après, 100 %.

Foley et Parrot (décembre 1941) constatent que chez les sujets ayant reçu du B.C.G. la vaccination par scarifications n'a provoqué aucune réaction, à brève ou à longue échéance.

Au bout de 4 à 5 mois, 90 % des enfants vaccinés par scarifications ont réagi à l'intra-dermo-réaction avec 0,01 cgr de tuberculine contre 55 % par inoculation buccale.

Parmi ceux-ci la proportion des sujets allergiques décelés par l'intra-dermo-réaction à 0,01 cgr est encore considérable 16 mois après l'inoculation, mais elle baisse notablement par la suite.

La méthode par scarifications semble donc aujourd'hui la meilleure pour vacciner contre la tubercu-

lose, aussi bien le nourrisson que l'adolescent. C'est la plus simple, la plus facile à faire accepter par les familles et elle a l'avantage de donner les mêmes résultats que la vaccination par voie sous-cutanée sans en avoir les inconvénients. Cette méthode n'a pas encore été généralisée. Dans un avenir sans doute très proche elle prendra peut-être la première place dans les méthodes de vaccination au moyen du B.C.G.

Mais on ne doit pas oublier que, quelle que soit la méthode de vaccination, il faut employer le vaccin dans les 12 jours qui suivent sa préparation, le B.C.G. étant composé de bacilles vivants et ne pouvant agir que vivants.

Qu'il faut isoler les enfants vaccinés de tout contact bacillaire pendant toute la période ante-allergique, c'est-à-dire jusqu'à ce qu'on obtienne une intradermo-réaction positive. C'est là, nous le verrons, le nœud du problème.

Enfin, étant donné la fugacité de la prémunition par le B.C.G., quelle que soit la méthode utilisée, il est nécessaire de revacciner les enfants et les adolescents jusqu'à 15 ans environ. A cet âge, presque tous les sujets sont allergiques et il est dès lors inutile de leur administrer le B.C.G.

Nous savons que la durée de la prémunition varie d'une à cinq années suivant les auteurs.

Il est donc recommandable de revacciner les enfants à 1 an, 3 ans, 7 ans, 15 ans. Mais il faut avant chaque revaccination s'assurer par deux intra-dermo-réactions successives, négatives, faites à 7 jours d'intervalle, que le sujet n'est pas allergique.

Pour bien suivre les enfants vaccinés, il faudrait faire des réactions de Mantoux tous les six mois, et revacciner dès que celle-ci devient négative. Ceci

exige une surveillance pratiquement difficile à assurer, à moins de la demander au Service social des Dispensaires et organismes chargés de la lutte contre la tuberculose. A l'heure actuelle, il ne semble pas qu'une telle surveillance ait été réalisée.

CHAPITRE III

Résultats de la vaccination par le B. C. G.

Nous avons étudié les différents modes d'administration du B.C.G. et jugé ceux-ci d'après la cuti et l'intra-dermo-réaction. Mais la vaccination elle-même ne peut être appréciée qu'à la lumière des statistiques publiées dans les différents pays où elle a été appliquée.

Le nombre des vaccinations est allé croissant d'années en années, et à l'heure actuelle on l'expérimente sur des collectivités. Une note de l'Institut Pasteur de Paris nous montre cette progression en France depuis les premiers essais jusqu'à 1930.

De 1921 à 1924, il n'y avait eu que 850 vaccinations
mais en 1925, il y en avait 4.328

1926	—	14.054
1927	—	37.529
1928	—	69.644
1929	—	80.888
1930	—	95.869

Soit au total ..... 303.762 enfants vaccinés en 8 ans.

D'ailleurs, à partir de 1928, la vaccination au B.C.G. n'a pas cessé de s'étendre. A la fin de 1935,

plus de 1.000.000 de vaccinations par le B.C.G. ont été effectuées en France et à peu près autant à l'Etranger.

Voici d'abord les résultats de la vaccination sur la fréquence de la tuberculose :

Calmette, en 1930, estime que la mortalité tuberculeuse est de 16 % chez les enfants nés de mères bacillaires ou élevés en milieu infecté ; elle est de 3 % chez les enfants vaccinés.

Sotty, en 1934, publie une statistique portant sur 7 ans et d'après laquelle sur 124 enfants non vaccinés, 26 % sont tuberculeux, tandis que sur 249 vaccinés, 3,6 % seulement sont tuberculeux.

Zeyland et Mme Piasecka-Zeyland trouvent la morbidité et la mortalité tuberculeuses, au cours des premières années de la vie, trois fois moindres chez les vaccinés que chez les non vaccinés.

De Carvalho expérimente sur 101 enfants appartenant à 38 familles comportant des sujets bacillifères : 48 reçoivent le B.C.G., 53 ne le reçoivent pas ; tous demeurent dans les mêmes conditions de vie, de milieu, de régime. Huit ans plus tard, la morbidité tuberculeuse est de :

20,8 % chez les vaccinés, avec 2,1 % de mort.

39,6 % chez les non vaccinés, avec 13,3 % de mort.

Bertoye rapporte l'exemple d'une famille saine où 3 enfants non vaccinés sont contaminés par une domestique, alors que le seul enfant vacciné par hasard échappe à la maladie.

L'expérience menée à New-York par William H. Park est particulièrement suggestive, car elle porte sur des enfants tous nés de mères tuberculeuses dans les hôpitaux et régulièrement surveillés. 208 de ces enfants sont vaccinés, 350 servent de témoins.

Au bout de 3 ans, cet auteur constate que la mortalité par tuberculose, de la naissance à un an, est de :

8 % chez les non vaccinés,

0,9 % chez les vaccinés.

De 1 à 2 ans, les chiffres respectifs deviennent 3,8 % et 0.

Des résultats comparables sont apportés par Aronson et Dannenberg (Philadelphie) sur 70 nouveaunés vaccinés et 163 témoins. Ces enfants se répartissent en 3 catégories :

Les uns vivent au contact de tuberculeux ouverts :

— Sur 84 témoins, 10 meurent entre 4 et 30 mois,

— Sur 41 vaccinés, un seul succombe.

D'autres vivent au contact de tuberculeux fermés :

— Sur 41 témoins, 2 meurent, à 7 et 11 mois.

— Aucun des 15 vaccinés ne succombe.

D'autres, enfin, vivent en milieu sain (14 vaccinés et 36 témoins) :

— Aucun ne devient tuberculeux.

En Roumanie, le B.C.G. est administré sur une vaste échelle (448.000 personnes, dont 32.500 enfants) : la mortalité par tuberculose diminue de 2/3 de 0 à 1 an et de 3/4 de 1 à 3 ans chez les enfants vaccinés.

A Belgrade, 1.332 vaccinés fournissent seulement 7 décès par tuberculose.

L'effet du B.C.G. sur la morbidité et mortalité générales a fait également l'objet de statistiques ; nous ne retiendrons que les principales :

Lancelot, à La Rochelle, sur 5 années, constate que dans la première année de leur vie, 9,9 % des non vaccinés meurent contre 5,2 % des vaccinés.

Pour Sotty, en 7 ans, 11,29 % de mortalité chez les non vaccinés, 5,22 % chez les vaccinés.

A Mulhouse, dans les Dispensaires, les résultats sont tout aussi bas :

Sur 62 % d'enfants de la ville vaccinés, 0,94 % de décès entre un mois et un an, au lieu de 2,15 % chez les non vaccinés. Sur 80 % d'enfants de la campagne vaccinés, 3,35 % de mortalité, au lieu de 7,43 % chez les non vaccinés.

Rodon, après 12 années de vaccination systématique dans une commune du Loiret, publie les résultats suivants :

328 enfants vaccinés, dont 89 en milieu tuberculeux, donnent une moyenne annuelle de 24,4 décès à moins d'un an pour 1.000 naissances, tandis que chez les non vaccinés, ce chiffre est de 67,2.

Pour Lecoutre, dans le Pas-de-Calais, la mortalité des enfants non vaccinés a dépassé celle des enfants vaccinés de 4,32 %.

De Dakar, Blanchard apporte les chiffres suivants de mortalité :

1928 :	28,75 %	pour les vaccinés,	39,52 %	pour les autres.
1929 :	24,15 %	—	34,05 %	—
1930 :	18,56 %	—	32,09 %	—
1931 :	15,08 %	—	30,27 %	—
1932 :	4,47 %	—	19,03 %	—

A l'Etranger, les statistiques portant sur la mortalité générale sont comparables :

En Suède, 2,3 % de mort chez 4.009 enfants vaccinés en moins de 3 années, 9,5 % chez 8.432 non vaccinés. En Pologne, en Roumanie, à Montevideo, à Barcelone, à Amsterdam, à Québec, même note favorable au B.C.G.

Sur 443.656 enfants vaccinés dans 46 pays différents, la mortalité générale infantile de 0 à 1 an est de 7,9 % chez les vaccinés, de 15,3 % chez les autres.

D'une façon générale, mortalité moitié moindre chez les enfants ayant reçu le B.C.G.

Tels sont les résultats publiés en France et à l'Etranger par différents auteurs depuis une quinzaine d'années. Il nous faut voir maintenant les statistiques de l'I.P. d'Algérie et celles du service de notre Maître, le Professeur A. Laffont.

L'Institut Pasteur d'Algérie expérimente à l'heure actuelle le B.C.G. sur des collectivités et alors qu'en 1924 il n'avait vacciné que 12 enfants, en 1925, il en avait vacciné 101,

en 1926, 509

1927, 777

1928, 1.199

1929, 1.941, dont 222 premières revaccinations et 28 secondes revaccinations.

En 1932, les Archives de l'Institut Pasteur donnent les chiffres suivants concernant la période 8 novembre 1924-31 décembre 1930 :

Le nombre des enfants vaccinés est de 11.356 ; d'autre part, 1.133 ont été revaccinés une fois et 190 deux fois.

Parmi ces enfants, 2.383 ont été suivis, 542 en milieu bacillaire et 1.841 en milieu sain.

En milieu bacillaire, 497 enfants ont atteint la première année, 45 sont morts, dont 9 de tuberculose. Il y a donc eu 1,66 % de décès par tuberculose et 8,3 % de mortalité générale.

En milieu sain, à la fin de la première année, 1.624 enfants sont vivants. Il y a eu 217 morts, dont 5 de

tuberculose. La mortalité par tuberculose a donc été de 0,3 % et la mortalité générale de 11,78 %.

En moyenne, la mortalité par tuberculose a été de 0,58 % et la mortalité globale de 10,9 % chez les enfants vaccinés, alors que la mortalité générale moyenne dans la première année a été à cette même époque de 18 %.

Pendant l'année 1932, 4.546 enfants sont vaccinés dont 793 sont suivis ; sur les 194 qui demeurent en milieu tuberculeux, 178 atteignent l'âge d'un an. La mortalité générale est donc de 8,2 % dont 0,5 % seulement pour la tuberculose. 599 vivent en milieu sain : 584 atteignent l'âge d'un an. La mortalité générale est de 10,8 %, mais aucun décès n'est dû à la tuberculose.

En 1933, sur 7.242 enfants vaccinés, 1.543 sont suivis, dont 170 en milieu bacillaire. De ces derniers, 156 atteignent l'âge d'un an, soit une mortalité générale de 8,2 %, dont 1,2 % par tuberculose (2 enfants).

1.373 sont en milieu sain : 1.220 atteignent l'âge d'un an, soit une mortalité générale de 9,6% dont 0,13 % par tuberculose (2 décès par maladies présumées tuberculeuses).

Au 31 décembre 1933, il y avait 23.146 personnes vaccinées en Algérie.

Enfin, en 1935, 8.817 sujets ont été vaccinés et 1.669 revaccinés.

Mais les résultats portant sur ces années et les suivantes n'ont pas encore été publiés par l'Institut Pasteur.

A la Maternité de l'Hôpital de Mustapha, M. le Professeur Laffont a fait ses premiers essais de vaccination par le B.C.G. en 1927.

C'est la méthode de vaccination par ingestion d'une triple dose qui a toujours été employée. Voici les chiffres concernant le nombre d'enfants vaccinés chaque année.

1927 :	196,	dont	6	en milieu bacillaire
1928 :	362	—	1	—
1929 :	7	—	0	—
1930 :	3	—	0	—
1931 :	8	—	3	—
1932 :	66	—	2	—
1933 :	616	—	1	—
1934 :	1.062	—	26	—
1935 :	599	—	14	—
1936 :	697	—	21	—
1937 :	789	—	15	—
1938 :	587	—	13	—
1939 :	692	—	15	—
1940 :	835	—	6	—
1941 :	625	—	2	—

(Le nombre de vaccinés a été très faible pendant ces 3 dernières années en raison de l'incertitude que laissaient planer à cette époque sur l'innocuité du B. C. G. les incidents de LUBECK.

Au total, en 15 ans, 7.144 nouveau-nés ont donc été vaccinés par voie buccale.

Tous ces enfants ont été vaccinés, avec le consentement des parents, quel qu'ait été leur poids de naissance, aussi bien les nouveau-nés robustes que les débiles, les prématurés, les jumeaux.

22, soit 0,3 % sont morts dans les 10 premiers jours ; mais aucun de ces décès ne saurait être rapporté au B.C.G. : ictère grave, entérite, accidents pulmonaires banaux ont emporté ces enfants, par ailleurs débiles ou prématurés. Une seule fois, l'enfant était bien constitué et il est mort quelques jours après la troisième dose et la mère n'a pas manqué d'accuser le B.C.G. ; en fait, l'autopsie a prouvé que l'enfant avait succombé à une pneumopathie aiguë à pneumocoques.

Les autres enfants n'ont présenté ni vomissements, ni diarrhées, leur courbe pondérale a été régulière dans 94 % des cas. Dans les cas où l'accroissement de poids a été irrégulier, on peut tout autant incriminer la vaccination que l'insuffisance de l'allaitement maternel ou artificiel.

Tous les nouveau-nés ont quitté la Maternité au 10e jour ; ils n'ont jamais été éloignés du milieu familial. Ils sont, en principe, suivis pendant 3 ans à la consultation des nourrissons de la Maternité.

Une enquête faite au début de l'année 1930 par les Infirmières Visiteuses du Dispensaire de la S.S.B.M. a permis de retrouver 109 des enfants vaccinés en 1927-1928. Il n'a pas été possible de déterminer si ces enfants avaient vécu ou non en contact avec des bacillifères.

« Sur ces 109 vaccinés, le nombre des décès par toutes causes de maladies, au cours de la première année, a été de 13, soit sensiblement égal à 12 %. D'après le compte-rendu du Bureau d'Hygiène, la mortalité infantile moyenne chez les enfants de la Ville d'Alger de 0 à 1 an a été, en 1927-28, de 23,2 % et en 1928-29 de 21,2 %. » (A. Laffont.)

Après quinze années de recul, nous avons pensé qu'il serait intéressant de rechercher de nouveau les enfants vaccinés en 1927-1928.

L'Assistante Sociale et les Elèves-Sages-Femmes de la Maternité s'y sont employées : elles se sont heurtées aux plus grandes difficultés. Néanmoins, nous avons pu avoir des nouvelles de 43 d'entre eux : sur 35 élevés en milieu sain, 30 sont vivants, bien portants, 5 sont décédés, mais de maladies non tuberculeuses.

Sur 8 enfants en milieu bacillaire, 6 sont bien portants, un est actuellement hospitalisé pour une affection non bacillaire ; le 8e est décédé en bas âge.

Par ailleurs, les enfants vaccinés depuis 1930 ont fourni un nombre infime de tuberculeux ; aucun n'a été atteint de localisation méningée.

Deplus, M. J. Larribère, ancien Chef de Clinique à la Maternité d'Alger, nous écrit d'Oran, qu'il considère la vaccination au B.C.G. comme très utile (il a vacciné ses cinq enfants), qu'il n'a jamais vu dans sa clientèle d'accidents tuberculeux chez les enfants vaccinés ; qu'il a eu à soigner, par contre, des méningites tuberculeuses chez des enfants non vaccinés et pourtant vivant en milieu non tuberculeux.

Ainsi, toutes ces statistiques publiées en France, à l'Etranger et aussi celles de l'Instituteur Pasteur d'Algérie et celles de la Clinique Obstétricale de la Faculté d'Alger, sont concordantes et plaident en faveur du B.C.G. Elles établissent que les pourcentages de morbidité tuberculeuse et de morbidité générale sont abaissés chez les vaccinés.

Il convient cependant d'inscrire, en face de ces résutats optimistes, un certain nombre d'observations qui méritent réflexion.

Paul Girard publie en 1932 le cas d'un enfant « né à terme d'une mère tuberculeuse non contagieuse ». L'enfant est vacciné et, pendant 33 jours, isolé de tout contact bacillaire. Au 3e mois, une granulie à marche rapide l'emporte en quelques semaines.

En 1934, plusieurs auteurs publient des cas de tuberculose mortelle chez des nouveau-nés vaccinés. C'est d'abord Esbach qui signale le cas d'un enfant né de parents bien portants et vaccinés une seule fois

à la naissance. Cet enfant succombe au 18e mois à une tuberculose granulique suivie de méningite.

Puis Ravina rapporte le cas d'un enfant vacciné à la naissance, né d'une mère ayant présenté six mois après son accouchement une pneumonie caséeuse à début brutal. A partir du 10e mois, l'enfant présente une adénopathie trachéo-bronchique, puis une condensation du sommet droit et meurt à 22 mois de méningite.

Enfin, Blechmann, Azoulay et Mme Menart publient l'observation :

« d'un enfant qui, ayant reçu du B.C.G., commence à tousser vers l'âge de 3 mois. Bientôt apparurent une toux coqueluchoïde et un cornage intermittent : la cuti-réaction se montra positive. L'hémithorax droit était complètement mat, ce qui correspondait aux rayons à une masse énorme occupant toute la partie antérieure : la ponction exploratrice ramena difficilement un liquide de consistance et d'aspect crémeux ou caséeux sans éléments figurés ou microbes.

Au cours d'un traitement par des injections d'huile éthérée, la toux et le cornage s'améliorèrent, mais alors apparut un abcès froid angulo-maxillaire qui, ponctionné, donna un pus contenant de nombreux bacilles de Koch, et tuberculisa le cobaye. Puis on observa un deuxième abcès cervical, tandis que radiologiquement, on assistait à une dissociation de la masse hémi-thoracique ; il ne persista plus par la suite qu'une hilite très volumineuse.

A 19 mois, l'enfant paraissait guéri, malgré une coqueluche intercurrente, quand il succomba au cours d'une adénoïdite. »

Les auteurs recherchèrent vainement des signes de tuberculose évolutive chez les ascendants.

En 1935, Eschbach signale un nouveau cas semblable au précédent. C'est celui d'un enfant, né de parents bien portants, vacciné au B.C.G., revacciné à un an, qui succombe à une méningite tuberculeuse.

Le liquide céphalo-rachidien contient des bacilles de type tuberculeux et contamine le cobaye.

En 1939, Delbecq observe un nourrisson de 6 mois, vacciné à la naissance et demeuré en contact avec son père fortement bacillifère ; cet enfant est atteint de pleurésie séro-fibrineuse, et après résorption du liquide, un foyer hilaire droit l'emporte.

Tels sont les faits qui nous permettent d'aborder maintenant l'étude critique du B.C.G.

CHAPITRE IV

Étude critique de la vaccination par le B. C. G.

C'est à un double point de vue qu'il convient de juger la vaccination anti-tuberculeuse par le B.C.G. Tout d'abord, est-ce une méthode inoffensive ? Ensuite est-ce une méthode efficace ?

I) Le B. C. G. est-il inoffensif ?

On s'est d'abord demandé si le B.C.G. n'est pas nocif par lui-même.

Pour démontrer que cette crainte n'est pas fondée, Calmette, reprenant ses premières expériences, injecte le B.C.G. à fortes doses et par voie intra-cardiaque chez le cobaye, intra-veineuse chez le lapin. 3 à 5 semaines plus tard, il sacrifie une partie des animaux et constate que les lésions folliculaires et nodulaires qui se sont développées ne présentent aucune tendance à la caséification ou à la sclérose ; le broyat de ces lésions ne tuberculise jamais le cobaye.

Le B.C.G. se montre également inoffensif pour les singes, en particulier les anthropoïdes, les chevaux, les chèvres, les moutons, les porcs, les chiens et les animaux de basse-cour. Toutes ces expériences ont été faites non seulement par Calmette, mais encore

par R. Kraus, Gerlach, Cantacuzène, Georges Blanc, les membres de la Commission Ukrainienne, etc...

Frappier, Chef des Départements de l'Université de Montréal, Directeur des Laboratoires du B.C.G., conclut lui aussi à l'innocuité du B.C.G. ; les expériences portent sur 1.000 cobayes inoculés par toutes les voies et à toutes les doses ; certains de ces cobayes sont suivis pendant près de quatre ans et un grand nombre est autopsié : pas un seul ne meurt de tuberculose ou de lésions suspectes. Le produit des lésions dues au B.C.G., réinoculé à d'autres cobayes, n'engendre jamais la tuberculose. Après vaccination, les poids des animaux suivent la même progression que ceux des témoins non vaccinés. Dans l'organisme du cobaye, le B.C.G. perd peu à peu sa vitalité ; quelques mois après son administration, il ne peut plus être cultivé au départ de l'animal vacciné et cependant la cuti-réaction est encore longtemps positive.

Mais, d'autres auteurs ont posé la question de savoir si le Bacille atténué de Calmette et Guérin ne pourrait, dans certaines conditions, recouvrer la virulence initiale du bacille bovin dont il dérive.

Tzekhnovitzer tente ainsi de restituer au B.C.G. sa virulence en l'inoculant à des animaux soumis à un régime carencé ou préalablement intoxiqués par la tuberculine, la toxine diphtérique, ou encore infectés par le strectocoque. Il n'obtient jamais de résultat ; même échec par passages successifs du B.C.G. d'animal à animal.

Petroff, après inoculation par passages successifs du B.C.G. dans le testicule du cobaye, prétend avoir isolé d'une culture deux colonies, dont une très virulente pour le cobaye, mais aucun expérimentateur n'a pu reproduire ses expériences. Bien plus, Neufeld,

ayant reçu de Petroff lui-même des colonies de B.C.G., retrouve dans ces dernières du bacille humain virulent et il pense que Petroff avait utilisé des souches de B.C.G. souillées ou des animaux contaminés par le bacille humain. Certains ont publié des résultats comparables à ceux de Petroff, mais en employant leurs propres techniques, personne d'autre n'est arrivé à reproduire la souche virulente qu'ils prétendaient avoir obtenue. Sans doute, eux non plus n'avaient-ils pas rigoureusement évité les risques de souillure par un bacille virulent.

De leur côté, certains cliniciens craignent que, dans l'organisme, le B.C.G. puisse redevenir nuisible après être resté longtemps avirulent.

Mais Zeyland et Mme J. Zeyland injectent au cobaye des broyats de lésions dues au B.C.G. prélevés chez des enfants vaccinés au B.C.G. et morts de maladies intercurrentes ; les injections restent inoffensives pour le cobaye.

Les observations cliniques que nous avons citées plus haut sont parfois données comme des exemples de tuberculose due au B.C.G. En fait, la plupart n'ont pas de valeur scientifique, car elles manquent ou bien de contrôle anatomique ou bien de vérifications bactériologiques et leurs auteurs eux-mêmes n'en tirent que de très prudentes conclusions.

Elles ont fait l'objet d'une discussion à la Société de Pédiatrie en avril 1935 : Marfan, Schreiber, Weill-Hallé ont souligné que le B.C.G. ne saurait être incriminé dans ces cas. Nègre et Valtis ont toujours isolé des bacilles humains chez les enfants vaccinés morts de tuberculose.

Tixier cependant attribue au B.C.G. le décès subit d'un nouveau-né venu au monde apparemment très bien portant.

En fait, il semble bien que les cas de tuberculose due de façon indubitable au B.C.G. sont exceptionnels. Dans ce cas, d'ailleurs, les lésions sont toujours bénignes et régressent rapidement. Ainsi en fut-il chez le nourrisson observé par Paisseau, Sorrel et Nguyen-Van-Rhien qui fit à la fin du 1er mois un mal de Pott sous-occipital avec abcès rétro-pharyngien : le pus de cet abcès froid ne montra qu'une seule fois quelques bacilles acido-résistants, il ne tuberculisa pas le cobaye et son ensemencement sur milieu de Lowenstein donna un résultat négatif ; tout rentra dans l'ordre en quelques semaines.

Il faut cependant reconnaître que nous ne savons rien de ce que deviennent, beaucoup plus tard, ces enfants.

Le procès de Lübeck est le dernier et le meilleur argument qui permet de prouver l'innocuité du B.C.G. Rappelons rapidement les faits qui le motivèrent. Des médecins allemands, à Lübeck, vaccinèrent des nouveau-nés à l'aide d'une émulsion vaccinale préparée à partir d'une souche de B.C.G. envoyée par l'Institut Pasteur de Paris et tous les enfants vaccinés moururent de tuberculose.

On s'empressa d'accuser le B.C.G., mais l'enquête qui fut menée démontra que seuls les Médecins qui avaient préparé l'émulsion vaccinale étaient responsables. En effet, la même souche de B.C.G., envoyée par l'Institut Pasteur de Paris à Lübeck, avait servi à prémunir des enfants à Paris, à Riga et au Mexique sans déterminer le moindre accident.

Les émulsions vaccinales avaient été préparées par les Médecins allemands sur des milieux autres que ceux recommandés par Calmette.

Le B.C.G. était préparé dans un laboratoire non spécialisé, non isolé et à proximité d'un local où l'on entretenait du bacille virulent.

Enfin, aucune souche de B.C.G. n'a été retrouvée chez les enfants morts.

Et le Tribunal condamna les deux Médecins qui s'étaient occupés des émulsions vaccinales.

Au surplus, la conférence technique pour l'étude de la vaccination antituberculeuse par le B.C.G., organisée par la Société des Nations et comprenant des bactériologistes, des cliniciens et des vétérinaires adoptait-elle à l'unanimité (moins le Professeur Nobel, de Vienne) les conclusions suivantes :

— La Commission bactériologique estime que les résultats expérimentaux autorisent à conclure que le B.C.G. constitue un vaccin inoffensif.

— La Commission des cliniciens estime que le B.C.G., administré per os aux nouveau-nés dans les 10 premiers jours de la vie et par voie sous-cutanée aux enfants plus âgés et aux adultes, se montre inapte à provoquer des lésions bacillaires virulentes.

— La Commission des vétérinaires estime que le B.C.G. se montre d'une parfaite innocuité vis-à-vis des bovidés.

Ainsi l'innocuité du B.C.G. semble-t-elle généralement admise.

Reste alors la deuxième question à résoudre :

II) Le B. C. G. est-il efficace ?

Les statistiques nombreuses que nous avons plus haut passées en revue établissent que la mortalité tuberculeuse est abaissée chez les enfants vaccinés par le B.C.G. Mais, de tels chiffres ne sauraient nous suf-

fire, car ils ne portent que sur un petit nombre d'années. Les enfants vaccinés sont le plus souvent des enfants choisis comme bien portants, qui auraient peut-être fourni, même sans B.C.G., un très faible contingent de tuberculeux et qui sont généralement bien suivis et surveillés ; ils sont moins nombreux que les non-vaccinés et ceci enlève encore de la valeur aux pourcentages établis. De toute façon, d'ailleurs, les statistiques ne nous disent pas si les enfants qui ne meurent pas de bacillose sont réellement protégés contre elle.

Les seuls tests dont nous disposions actuellement pour juger de l'effet protecteur de la vaccination sont, nous l'avons déjà souligné, la cuti et l'intradermo-réaction, témoins de l'allergie tuberculinique.

Mais, d'une part, ces tests n'ont pas de valeur absolue et, d'autre part, leur signification est encore discutée.

Ils n'ont pas de valeur absolue. Avant 6 mois, la plupart des nourrissons sont anergiques.

Après 6 mois, chez l'enfant comme chez l'adulte, ces réactions peuvent être éteintes par un certain nombre de maladies : la rougeole, la coqueluche, la grippe, la scarlatine, la variole, la vaccine, la rubéole, les affections graves du foie ; il en va de même pendant la grossesse et dans la période prémenstruelle. L'intensité des réactions peut être considérablement diminuée par l'exposition aux rayons ultra-violets, par l'insolation et l'application de certains médicaments.

Leur signification est encore discutée et, en effet, allergie et immunité ne sont pas des termes synonymes. Calmette et Guérin ont constaté que la prémunition peut exister alors que les réactions d'aller-

gie cutanée ne sont pas encore positives. Cependant, en pratique, l'important est d'obtenir cet état d'allergie au plus vite, car les sujets allergiques ont plus de chances de résister à l'infection tuberculeuse que les sujets non allergiques.

C'est ce que tendent à prouver certaines observations. A titre d'exemple, voici celle de Heimbeck sur deux lots d'infirmières ; le 1er lot comprend 905 infirmières non vaccinées, dont 625 allergiques, 280 anergiques ; chez les premières, la morbidité tuberculeuse est de 4,3 % sans décès ; chez les secondes, elle est de 34 %, avec 3,6 % de décès.

Sur les 394 infirmières vaccinées du 2e lot, 287 sont allergiques, 107 anergiques ; chez les premières, la morbidité tuberculeuse est de 2,8 %, avec 0,35 % de mort ; chez les secondes, elle est de 20,5 %, avec 1,9 % de mort.

Donc, on peut retenir l'apparition de l'allergie à la suite de la vaccination comme un élément en faveur de l'efficacité de celle-ci.

Mais encore faut-il que l'apparition de l'allergie à la suite de la vaccination soit réellement conditionnée par la vaccination.

La plupart des Statistiques, celle de la Maternité d'Alger en particulier, précisent que les enfants vivent dans le milieu familial, même s'il est bacillifère ; dans ces conditions, une primo-infection tuberculeuse peut fort bien se produire et entraîner l'état allergique attribué au B.C.G.

Si nous ajoutons qu'il est difficile de pratiquer systématiquement la cuti et l'intra-dermo-réaction dans les collectivités vaccinées, on conviendra que nous disposons là de tests insuffisants à fonder un jugement rigoureux. Du même coup, la vaccination des

collectivités sans contrôle de l'allergie apparaît comme dangereuse pour certains sujets qui, demeurant anergiques, sont considérés cependant comme « vaccinés » et laissés exposés aux risques de contagion ; un exemple en a été fourni par Troisier, Barety et Nico : c'est celui d'une infirmière qui reste anergique après vaccination par le B.C.G. et qui présente, 2 ans 1/2 plus tard, une pleurésie séro-fibrineuse de primo-infection.

Le B.C.G. ne vaccine donc pas à tout coup puisque certains vaccinés restent anergiques.

Il y a plus, lorsqu'il confère l'immunité, celle-ci est tardive, relative et passagère.

Elle est tardive : l'état réfractaire demande plusieurs semaines pour s'établir, le fait est universellement reconnu.

Elle est relative : le B.C.G. met à l'abri des infections accidentelles à doses faibles ou moyennes, mais ne préserve pas toujours contre des contages massifs ou répétés tels qu'ils sont réalisables dans l'entourage d'un tuberculeux.

Ces deux caractères de la prémunition par le B.C.G. ont un corollaire extrêmement important, qu'on ne saurait trop souligner ; le B.C.G. ne dispense pas de l'isolement de l'enfant hors du foyer familial tuberculisé. Vacciner un enfant et le rendre à ses parents tuberculeux, c'est donner à ces derniers une fausse sécurité et les inciter à négliger les précautions les plus élémentaires contre la contagion, c'est aller au-devant d'une catastrophe. Ainsi s'expliquent les cas de méningite tuberculeuse survenus moins de 6 mois après la vaccination ; ils indiquent que l'enfant avait été soumis au contage bacillaire, avant d'avoir eu le temps d'être immunisé.

Enfin, l'immunité est passagère : il s'agit en effet d'une immunité par prémunition, c'est-à-dire d'un état de résistance étroitement lié à la présence de germes vivants dans l'organisme. Elle cesse dès que les germes ont disparu et c'est là la raison des revaccinations à 2 ou 3 ans d'intervalle ou même avant si l'allergie s'est déjà éteinte.

Au total, il nous serait malaisé de fonder la moindre affirmation sur les documents actuels du dossier « B.C.G. ».

L'insuffisance des statistiques, la carence de la plupart des faits cliniques, l'incertitude des tests biologiques ne nous permettent pas de délimiter la part exacte qui revient au B.C.G. dans l'amélioration de la morbidité tuberculeuse (les autres mesures de prophylaxie antituberculeuse comptent peut-être pour autant que le B.C.G.) et dans le déterminisme des tuberculoses graves post-vaccinales.

C'est cette incertitude qui se reflète dans les conclusions générales que nous tirons de notre étude.

Considérations pratiques

Cette étude critique nous permet de constater l'innocuité du B.C.G.; aussi nore Maître, le Professeur A. Laffont, se propose de poursuivre la vaccination des nouveau-nés dans son service. Mais, en même temps, elle l'a engagé à la pratiquer comme suit :

— à la naissance, vaccination :
  soit per os, puisque le B.C.G. est absorbé par la muqueuse intestinale du nouveau-né ;
  soit par scarifications, qui ne compliquent guère la technique.

— après vaccination, surveillance attentive des cuti et intra-dermo-réactions des nourrissons, qu'il est préférable d'écarter du milieu familial, si celui-ci est suspect, jusqu'à l'apparition de l'allergie cutanée.

— revaccination dès que cette allergie cutanée s'atténue, mais alors obligatoirement par scarifications pour parer aux incertitudes de l'absorption intestinale du B.C.G. après le premier âge.

Conclusions

1°) Le mode d'administration du B.C.G. le plus recommandé actuellement est la voie cutanée, par la technique des scarifications. La voie buccale, longtemps employée de façon exclusive, doit être réservée au nouveau-né dont la muqueuse intestinale se laisse aisément traverser par le B.C.G. ; chez l'enfant et chez l'adulte, elle expose à des échecs par défaut d'absorption du bacille-vaccin.

2°) La nocivité du B.C.G. n'a jamais été démontrée de façon péremptoire. Les cas de tuberculose mortelle qui ont été observés après vaccination par le B.C.G. relèvent non pas d'un retour à la virulence, mais d'un manque d'efficacité du vaccin.

3°) La protection obtenue par le B.C.G. est tardive, relative et passagère. Il convient donc d'isoler les sujets vaccinés au même titre que les sujets non vaccinés s'il y a le moindre danger de contamination. Il convient donc également de revacciner les sujets dès que leur résistance à l'infection fléchit.

4°) Il faut donc de toute nécessité suivre l'évolution des réactions cutanées d'allergie tuberculinique chez les vaccinés, encore qu'il soit malaisé de juger sur elles seules de l'état de résistance à la tuberculose, car leur valeur n'est pas absolue. C'est là une raison de plus pour ne pas négliger les autres mesures prophylactiques.

5°) On est aussi en droit de se demander, après 21 ans d'usage, si les heureux effets de la vaccination par le B.C.G. sur la morbidité tuberculeuse et la morbidité générale ne relèvent pas tout autant de ces mesures prophylactiques et de la surveillance attentive dont la plupart des vaccinés ont fait l'objet, que de la vaccination elle-même.

6°) En définitive, dans une Maternité organisée, avec une consultation de nourrissons et un Service social, on pourrait codifier comme suit les règles d'application pratique de la vaccination par le B.C.G. :

— à la naissance, vaccination :

soit per os, puisque le B.C.G. est absorbé par la muqueuse intestinale du nouveau-né,

soit par scarifications, qui ne compliquent guère la technique.

— après vaccination, surveillance attentive des cuti et intra-dermo-réactions des nourrissons, qu'il est préférable d'écarter du milieu familial, si celui-ci est suspect, jusqu'à l'apparition de l'allergie cutanée.

— revaccination dès que cette allergie cutanée s'atténue, mais alors obligatoirement par scarifications pour parer aux incertitudes de l'absorption intestinale du B.C.G. après le premier âge.

Bibliographie

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR. — Documents pour servir à l'étude de la vaccination préventive de la tuberculose par le B.C.G. en France (1931).

ARCHIVES DE L'INSTITUT PASTEUR D'ALGERIE (1932). — Exposé général des résultats constatés chez les enfants ayant été vaccinés au B.C.G. du 8 novembre 1924 au 31 décembre 1930.

ARONSON et DANNENBERG. — Essais contrôlés de vaccination contre la tuberculose par le B.C.G. (1927-1934, Philadelphie), *Académie de Médecine de Paris*, 7 mai 1935.

BAUDOUIN. — 8 années de prophylaxie dans la province de Québec (*Académie de Médecine*, 18 février 1936).

BEERENS J. — Contribution à l'étude expérimentale du B.C.G. (*Annales de l'I. P.*, août 1933).

BERNARD L. — Le drame de Lübeck et le B.C.G. (*Presse Médicale*, 26 décembre 1931).

BETHOUX L. — 10 ans de prophylaxie anti-tuberculeuse dans le département de l'Isère (*Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, 28 juin 1941).

BERTOYE P. — Infections tuberculeuses massives des enfants d'une même famille. — Préservation d'un seul vacciné au B.C.G. (*Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 19 novembre 1935).

BLECHMANN G., AZOULAY R. et Mme J.-P. MENARD. — Lobite et adénite suppurées chez un nourrisson ayant reçu du B.C.G. (Paris, 8e *Congrès des Pédiatres de langue française*, 9 et 11 juillet 1934).

BLECHMANN G. et LE FRANÇOIS R. — Vaccination buccale par le B.C.G. à doses réfractées (*La Médecine*, août 1938).

BOQUET A. et BEQUIGNON R. — Sur la dispersion du B.C.G. dans l'organisme du cobaye (*Société de Biologie de Paris*, 10 juin 1939).

BOTTIN G. — Prophylaxie de la tuberculose infantile en Algérie (*Thèse Alger*, 1941).

BREHON Ph. — La vaccination préventive de la tuberculose par le B.C.G. à la Compagnie des Mines de Béthune (*Académie de Médecine*, séance du 6 décembre 1932).

BRETEY. — Sur la sensibilité tuberculinique chez les cobayes vaccinés par des scarifications de B.C.G. (*Académie de Médecine*, 19 août 1941).

— Importance de l'allergie en matière de vaccination antituberculeuse (*Presse Médicale*, 29 novembre 1941).

BURNET E. — Prophylaxie de la tuberculose (1933).

CALMETTE. — A propos de la vaccination anti-tuberculeuse (*Presse Médicale*, 12 mai 1928).

— La vaccination préventive de la tuberculose par le B.C.G. (*Presse Médicale*, 26 juillet 1930).

— Infection bacillaire et tuberculose (Edition 1936, revue par Boquet et Nègre).

CALMETTE, WEILL-HALLE, SAENS A., COSTIL L. — Démonstration expérimentale du passage des bacilles-vaccins B.C.G. à travers la muqueuse intestinale chez l'enfant et le singe (*Académie de Médecine*, 17 octobre 1933).

CANTACUZENE J. et JONESCO M. — Vaccination par le B.C.G. en Roumanie (*Académie de Médecine*, 23 mai 1928).

CARVALHO (de) A. — Tuberculose familiale et vaccination par le B.C.G. (*Académie de Médecine*, 1er février 1938).

CHAUSSINAND R. — A propos des différents modes de vaccination par le B.C.G. (*Annales de l'I. P.*, octobre 1935).

DEBRE M., LELONG et Mlle PICTET. — Sensibilité tuberculinique des enfants ayant reçu le vaccin B.C.G. par voie sous-cutanée (*Société de Biologie de Paris*, 5 mai 1934).

DELBECQ M. — Pleurésie séro-fibrineuse chez un nourrisson de six mois vacciné par le B.C.G. (*Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, 10 décembre 1938).

ECHSBACH H. — Mort par tuberculose d'un enfant de 18 mois vacciné au B.C.G. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 20 avril 1934).

— Méningite tuberculeuse chez un enfant vacciné au B.C.G. (*Société de Pédiatrie de Paris*, 9 avril 1935).

FERRU. — POITIERS. — Le B.C.G. buccal condamné par ses partisans (*Revue Médicale Française*, 1938).

FOLEY H. et PARROT L. — Sur un essai de prémunition collective par scarifications cutanées (*Archives de l'I. P. d'Algérie*, septembre 1940).

— Observations nouvelles sur la prémunition anti-tuberculeuse collective par la méthode de S.-R. Rosenthal (*Archives de l'I. P. d'Algérie*, décembre 1941).

GIRARD P. — Granulie mortelle chez un nourrisson de 3 mois vacciné par le B.C.G. (*Société de Médecine de Marseille*, 13 avril 1932).

GUERIN. — Prévention tuberculeuse par le B.C.G. dans les dispensaires de Mulhouse (*Académie de Médecine*, 5 juin 1934).

JEANNIN et de GIRADIER. — Sténose pylorique opérée au cours d'un état lymphadénique fébrile, chez un nourrisson vacciné au B.C.G. (*Société de Pédiatrie de Paris*, 20 décembre 1938).

LAFFONT A. — Vaccination prémunitive antituberculeuse par le B.C.G. à la Maternité de l'Hôpital de Mustapha de juin 1927 à fin décembre 1928 (*Archives de l'I. P.*, 3 septembre 1931).

LANCELOT. — Les enseignements de 5 années de vaccinations B.C.G. à La Rochelle (*Presse Médicale*, 25 mai 1932).

LAVALLE G. — La prémunition de la tuberculose par le B.C.G. (*Le Concours médical*, n° 30, 1937).

LECOUTRE. — Mortalité générale comparée des enfants vaccinés au B.C.G. et des non-vaccinés relevant d'une caisse de secours mutuels de Lievin (*Académie de Médecine*, 5 août 1941).

LUMIERE A. — A propos de quelques objections soulevées par les contagionnistes à l'encontre de notre Thèse relative à l'étiologie de la tuberculose (*L'Avenir Médical*, mars 1939).

MONTESTRUC. — Allergie tuberculinique par le B.C.G. administré par scarifications cutanées (*Société de Pathologie exotique*, 14 février 1941).

MARFAN M. — L'expérience roumaine sur le B.C.G. (*Académie de Médecine*, 7 février 1939).

NEGRE L. — Prémunition antituberculeuse du cobaye et du lapin nouveau-né au moyen du B.C.G. absorbé par voie buccale (*Annales de l'I. P.*, juin 1935).

— La vaccination par le B.C.G. au Canada et aux Etats-Unis (*Presse Médicale*, 14 janvier 1939).

NEGRE L. et BRETEY J. — La vaccination anti-tuberculeuse des animaux et des enfants par le B.C.G. administré au moyen de scarifications cutanées (*Presse Médicale*, 26 juillet 1941).

— Sur la vaccination anti-tuberculeuse au moyen du B.C..G. introduit dans l'organisme par des piqûres cutanées multiples (méthode de S.-R. Rosenthal) ou par des scarifications de la peau (*Académie de Médecine*, 25 juin 1939 ; *Presse Médicale*, 16 janvier 1940).

— Vaccinations par le B.C.G. par scarifications cutanées (Paris, 1942).

PAISEAU, SORREL et NGUYEN VAN RHIEN. — Mal de Pott sous-occipital chez un nourrisson vacciné au B.C.G. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 21 mars 1941).

PARAF J. et BOISSONET. — Quand et comment pratiquer la vaccination par le B.C.G. (*Presse Médicale*, 15 septembre 1937).

RAVINA. — Tuberculose mortelle chez un enfant vacciné par le B.C.G. (*Presse Médicale*, 2 mai 1934).

RODON M. (Loiret). — 12 années de prophylaxie de la tuberculose par le vaccin B.C.G. (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, 26 avril 1938).

SCHELL. — La tuberculose parmi les Etudiants en Médecine d'Oslo et sa prévention par la vaccination au B.C.G. (*Académie de Médecine*, 23 juillet 1935).

SERGENT E., DUCROS A. et ROUGEBIEF. — Vaccination prémunitive anti-tuberculeuse par le B.C.G. en Algérie pendant les années 1932, 1933, 1934 (*Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie*, tome XI, 1933 ; tome XII, 1934 ; tome XIII, 1935).

SIMLJA (Mlle), KOSTIC A,, JOCKSIC. — 10 années d'application de la vaccination par le B.C.G. à Belgrade (*Académie de Médecine*, 25 avril 1939).

SOTTY. — 8 années de prophylaxie de la tuberculose par la vaccination au B.C.G. (*Académie de Médecine*, 30 janvier 1934).

TROISIER J., BARIETY M. et NICO P. — Prémunition parentérale par le B.C.G. d'un adulte anergique (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 28 octobre 1938).

WEILL-HALLE et SAYE L. — Apparition de l'allergie tuberculinique après la vaccination au B.CG. par voie parentérale (*Académie de Médecine*, 5 octobre 1937).

ZEYLAND M.J. et Mme A. PIASECKA-ZEYLAND. — Essais d'évolution du vaccin B.C.G. chez les nourrissons (*Annales de l'I. P.*, janvier 1935).

Vu :

Le Doyen,

LEBON.

Vu :

Le Président de Thèse,

LAFFONT.

Vu et permis d'imprimer :

Alger, le 15 mai 1942.

Pour le Recteur :

Le Vice-Président du Conseil

de l'Université,

ROYER.

Censure 795